



D<sub>3</sub>

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 197 47 875 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 197 47 875.1  
㉔ Anmeldetag: 20. 10. 97  
㉕ Offenlegungstag: 6. 5. 99

㉙ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**G 01 N 27/327**  
G 01 N 27/49  
G 01 N 27/416  
G 01 N 37/00  
// G 01 N 27/333,33/66

DE 197 47 875 A 1

㉙ Anmelder:  
Knoll, Meinhard, Prof. Dr., 48565 Steinfurt, DE  
  
㉗ Vertreter:  
PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 10707 Berlin

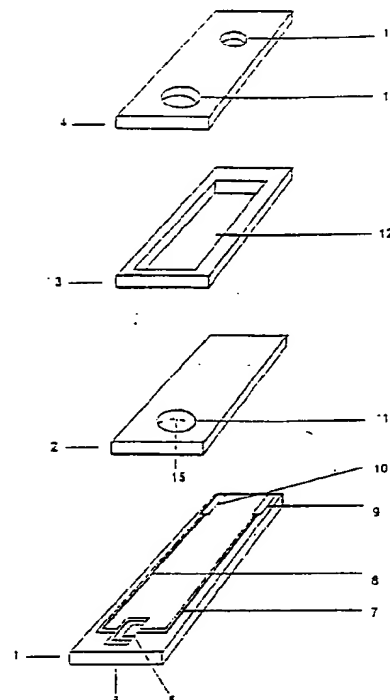
㉚ Erfinder:  
gleich Anmelder  
  
㉛ Entgegenhaltungen:  
DE 41 37 261 C2  
DE 1 96 05 583 A1  
EP 03 59 831 A1  
WO 87 00 286 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉜ Verfahren zum Messen veränderlicher Größen und Vorrichtung zum Durchführen des Verfahrens

㉝ Bei einem Verfahren zum Messen veränderlicher Größen in einem Meßmedium mit Hilfe von chemischen oder biologischen Sensoren werden zunächst mindestens ein Sensor mit einem Kalibriermedium in Kontakt gebracht und die zur Kalibrierung erforderlichen Werte gemessen und anschließend der mindestens eine Sensor durch Ersetzen des Kalibriermediums durch ein Meßmedium mit diesem in Kontakt gebracht und der Wert der veränderlichen Größe gemessen.  
Eine Vorrichtung zum Durchführen dieses Verfahrens besteht aus einer schichtförmigen Anordnung mit folgenden Schichten: einer Trägerschicht (1), auf deren Oberfläche sich die Elektroden (5, 6) mindestens eines Sensors, elektrische Anschlüsse (9, 10) für die Verbindung der Elektroden (5, 6) nach außen und die Elektroden (5, 6) mit den Anschlüssen (9, 10) verbindende Leiterbahnen (7, 8) befinden; einer Trägerabdeckung (2) mit einem die Elektroden (5, 6) freigebenden Durchbruch (11), der ein Sensormembranmaterial (15) aufnimmt; einem Kanalträger (3), welcher einen Kanal (12) zur Verteilung und gleichzeitigen getrennten oder aufeinanderfolgenden Aufnahme des Kalibriermediums und des Meßmediums bildet; und einer Kanalabdeckung (4) mit mindestens einem Durchbruch (13, 14) für die Zuführung des Kalibriermediums und des Meßmediums zu dem Kanal (12).



DE 197 47 875 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Messen veränderlicher Größen in einem Meßmedium mit Hilfe von chemischen oder biochemischen Sensoren sowie eine Vorrichtung zum Durchführen dieses Verfahrens.

Derartige Meßverfahren werden beispielsweise in der Medizintechnik, im Umweltschutz, in der Lebensmitteltechnologie und in vielen anderen Bereichen durchgeführt.

Es ist bekannt, daß chemische und biochemische Sensoren zur Messung von Stoffkonzentrationen und Ionenaktivitäten verwendet werden (K. Cammann et al. Chemical and Biochemical Sensors, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Band B 6, Seiten 121-212). Zur Messung von Ionenaktivitäten in einem wäßrigen Meßmedium werden ionenselektive Elektroden in Verbindung mit Bezugselektroden eingesetzt. Die Messung der Ionenaktivität und der daraus abgeleiteten Ionenkonzentration erfolgt auf potentiometrischem Wege durch Messung der elektrischen Spannung zwischen ionenselektiver Elektrode und Bezugselektrode.

Amperometrische Chemosensoren lassen sich z. B. für die Messung von Konzentrationen gelöster Gase in wäßrigen Lösungen einsetzen (F. Oehme, Chemische Sensoren, Vieweg-Verlag, Braunschweig, 1991). Die Messung der Stoffkonzentration geschieht nach Anlegen einer kleinen elektrischen Spannung (z. B. 600 mV) zwischen Arbeitselektrode und Bezugselektrode und Messung des elektrischen Stromes.

Es ist auch bekannt, daß potentiometrische und amperometrische Chemosensoren zu Biosensoren erweitert werden können. Hierfür werden als stofferkennende Biokomponenten z. B. Enzyme und Mikroorganismen eingesetzt. Auch sind elektrochemische Immunsensoren bekannt.

Nachteilig an diesem Stand der Technik ist, daß Chemo- und Biosensoren nicht auf so einfache Weise für Meßzwecke eingesetzt werden können wie physikalische Sensoren (Temperatursensoren, Drucksensoren usw.) Eine wesentliche Ursache hierfür ergibt sich aus der unmittelbaren Stoffwechselwirkung mit der stofferkennenden Oberfläche. Dies führt nicht nur zur Verschmutzung des Sensors, sondern darüber hinaus auch zu Drifterscheinungen. Die Drift eines Sensors bewirkt, daß zwischen der Eingangsgröße und dem Ausgangssignal keine dauerhaft stabile Beziehung besteht. Dieser Zusammenhang wird vor der Messung durch eine Kalibrierung des Sensors hergestellt. Die Drift des Sensors muß daher durch regelmäßige Rekalibrierung berücksichtigt werden.

Dies führt zu einer komplizierten Handhabung von Chemo- und Biosensoren.

Ein zusätzliches Problem ergibt sich beim Einsatz ionenselektiver Elektroden. Für die Messung der Ionenaktivität wird zusätzlich eine Bezugselektrode benötigt, die konstante Potentialverhältnisse gegenüber dem wäßrigen Meßmedium sicherstellt. Solche Bezugselektroden lassen sich nur schwer in miniaturisierter Form realisieren.

Zur Überwindung dieser Probleme können z. B. Durchflusssysteme eingesetzt werden. Das bekannteste Beispiel hierfür ist ein System zur Fließinjektionsanalyse (FIA) (G. Schwedt, Taschenatlas der Analytik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992, S. 190-195). Derartige Systeme sind jedoch technisch aufwendig und nicht für jeden Einsatz geeignet.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Messen veränderlicher Größen in einem Meßmedium mit Hilfe von chemischen oder biochemischen Sensoren anzugeben, bei denen in miniaturisierter Form vorliegende Sensoren sich selbst kalibrieren und für den Anwender das Kalibrieren mit abwechselnden Einbringen des Sensors in ein Kalibrier- und ein

Meßmedium entfällt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst für das Verfahren durch die Merkmale im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 1 und für die Vorrichtung durch die Merkmale im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 10. Vorteilhafte Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Verfahrens bzw. der erfindungsgemäßen Vorrichtung ergeben sich aus den jeweils zugeordneten Unteransprüchen.

Bei dem vorliegenden Verfahren wird der mindestens eine Sensor vor der Messung mit einem KalibriermEDIUM über einen Kanal mit geringem Querschnitt in Kontakt gebracht, und nach Anschluß der Sensoren an ein elektrisches Meßgerät und Messen des elektrischen Sensorsignals werden die Werte für eine Kalibrierung gewonnen. Anschließend wird der bzw. mindestens eine Sensor mit dem Meßmedium durch Austausch mit dem KalibriermEDIUM mittels Diffusion in Kontakt gebracht, wobei das Meßmedium über mikroskopische Öffnungen, z. B. in einer für den Analyten permeablen Schicht oder Membran oder einen makroskopisch geöffneten, dem Sensor gegenüberliegenden Bereich eines Kanals dem Sensor zugeführt wird. Dies kann durch Eintauchen der permeablen Membran bzw. des makroskopisch geöffneten Bereichs in das Meßmedium oder durch Aufgabe des Meßmediums auf die permeable Membran bzw. den makroskopisch geöffneten Bereich erfolgen. Auf diese Weise wird das KalibriermEDIUM vor dem Sensor durch das Meßmedium ersetzt.

Aus der Differenz der Meßsignale vor und nach dem Inkontaktbringen des Sensors mit dem Meßmedium bzw. aus der Differenz der Meßsignale des mit dem Meßmedium in Kontakt gekommenen Sensors und eines von diesem Sensor weiter entfernten Sensors, der mit dem Meßmedium nicht in Kontakt gekommen ist, läßt sich die Stoffkonzentration im Meßmedium bestimmen.

Als Sensorelemente können alle bekannten chemischen und biochemischen Sensoren eingesetzt werden, z. B. ionenselektive Elektroden zur Bestimmung von Ionenaktivitäten, ionenselektive Elektroden zur Konzentrationsbestimmung gelöster Gase in wäßrigen Lösungen, amperometrische Sensoren sowie Biosensoren auf der Basis von Enzymen, Mikroorganismen, Antikörpern und anderen Biokomponenten.

Der Kanal kann mit dem flüssigen KalibriermEDIUM völlig ausgefüllt sein. Es ist jedoch ebenso möglich, den Kanal ganz oder teilweise mit einer Haltematrix auszufüllen, die das KalibriermEDIUM aufnimmt. Als Materialien für eine derartige Haltematrix können Mikrofasergeflechte, Papiere, Gele, textile Geflechte, Gewebe, Gewirke, Schäume und andere geeignete Stoffe verwendet werden.

Die Kanalfüllung mit dem KalibriermEDIUM kann entweder direkt nach der Herstellung der Meßvorrichtung oder kurz vor der Messung erfolgen.

Ein System mit Zwei- bzw. Mehrpunktkalibrierung kann dadurch realisiert werden, daß zwei bzw. mehrere Vorrichtungen der vorliegenden Art mit zwei bzw. mehreren Kalibriertlösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen des Analyten parallel eingesetzt werden.

Die besonderen Vorteile der Erfindung bestehen darin, daß die chemischen und biochemischen Sensoren vor der Messung automatisch kalibriert werden. Insbesondere für den Einsatz potentiometrischer Sensoren kann durch Anwendung des Prinzips der Nullpunktpotentiometrie mit gleichartigen ionenselektiven Elektroden als Meß- und Bezugselektroden auf komplizierte Gegenelektroden verzichtet werden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von in den Figuren dargestellten Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 einen amperometrischen Chemosensor,

Fig. 2 einen potentiometrischen Chemosensor mit einer Referenz- und Pseudoreferenzelektrode,

Fig. 3 den potentiometrischen Chemosensor nach Fig. 2 mit einem zusätzlichen Kapillarkanal zur Aufnahme des Meßmediums,

Fig. 4 eine Variante des Chemosensors nach Fig. 3,

Fig. 5 den amperometrischen Chemosensor nach Fig. 1 mit einer zusätzlichen Membran, und

Fig. 6 den amperometrischen Chemosensor nach Fig. 1 ebenfalls mit einer zusätzlichen Membran.

Fig. 7 einen potentiometrischen Chemosensor mit einer ionenselektiven Elektrode und einer Referenzelektrode,

Fig. 8 eine Modifikation des Sensors nach Fig. 7,

Fig. 9 ebenfalls eine Modifikation des Sensors nach Fig. 7,

Fig. 10 eine weitere Modifikation des Sensors nach Fig. 7, und

Fig. 11 eine verdoppelte Ausbildung des Sensors nach Fig. 7.

Ein erstes Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in Fig. 1 dargestellt. Hierin zeigt Fig. 1a die einzelnen Schichten einer Sensorkonfiguration in auseinandergezogener Darstellung, und Fig. 1b zeigt die Konfiguration der zu dem Sensor zusammengefügt Schichten.

Auf einem Träger 1 sind die Arbeitselektrode 5 und die Gegenelektrode 6 eines amperometrischen Sensors realisiert. Die Elektroden 5 und 6 sind über Leiterbahnen 7 und 8 mit elektrischen Anschlüssen 9 und 10 verbunden. Die Arbeitselektrode 5 besteht z. B. aus Platin oder Gold. Die Gegenelektrode 6 kann als Silberfilm realisiert sein, der an seiner Oberfläche chloridiert sein kann. Die Leiterbahnen 7 und 8 sowie die elektrischen Anschlüsse 9 und 10 können aus Platin, Gold, Silber oder anderen Materialien hergestellt sein.

Der Träger 1 besteht beispielsweise aus einer Folie aus Polyester oder einem anderen Kunststoff. Seine Dicke liegt zwischen 0,1 und 5 mm, vorzugsweise bei 0,2 mm. Er kann jedoch auch aus Glas oder Keramik bestehen.

Das Aufbringen der Arbeits- und Gegenelektrode 5, 6 sowie der Leiterbahnen 7, 8 und der elektrischen Anschlüsse 9, 10 erfolgt in bekannter Weise durch Siebdruckverfahren, Aufdampf- oder Sputterverfahren mit nachfolgender Lithographie oder durch bekannte Verfahren der Leiterplattenherstellung mit nachfolgender galvanischer Abscheidung der gewünschten Edelmetallmaterialien. Die entsprechenden Schichtdicken betragen zwischen 0,1 und 10 µm, vorzugsweise 1 µm.

Das Zusammenfügen der einzelnen Schichten kann durch bekannte Kleb- oder Laminierverfahren, insbesondere auch durch Heißlaminierverfahren, erfolgen.

Auf den Träger 1 wird eine Trägerabdeckung 2 z. B. durch Kleben aufgebracht. Die Trägerabdeckung 2 kann aus dem gleichen Material wie der Träger 1 bestehen. In der Trägerabdeckung 2 ist durch Ausstanzen oder Bohren ein Durchbruch 11 ausgebildet. Nach Aufbringen der Trägerabdeckung 2 auf den Träger 1 läßt der Durchbruch 11 die Arbeitselektrode 5 sowie die Gegenelektrode 6 frei.

Der Durchbruch 11 in der Trägerabdeckung 2 dient als Kammer für die Aufnahme eines Sensormembranmaterials. Hierfür wird eine Membran 15 durch Einfüllen einer Membranlösung in den Durchbruch 11 realisiert. Für die Herstellung eines Glucosesensors besteht dieses Membranmaterial aus einem Hydrogel mit dem immobilisierten Enzym Glucoseoxydase.

Auf die Trägerabdeckung 2 wird beispielsweise durch ein Klebverfahren ein Kanalträger 3 aufgebracht. Der Kanalträger 3 besteht beispielsweise aus einem Filterpapier mit einer

Dicke von 100 µm, dessen Faserstruktur mit Hilfe des Siebdruckverfahrens mit Ausnahme des einen Kanal 12 bildenden inneren Bereichs versiegelt ist. Dies bedeutet, daß der Kanalträger 3 nur noch im Bereich des Kanals 12 Papiereigenschaften hat.

Es ist ebenso möglich, den Kanalträger 3 aus einer Kunststoffolie herzustellen, die einen dem Kanal 12 entsprechenden Ausschnitt hat. In diesen ist ein Filterpapier eingelegt, so daß auch hier der Kanal 12 eine Haltematrix aus Filterpapier enthält.

Der Kanalträger 3 wird durch eine Abdeckung 4 mit zwei Durchbrüchen 13 und 14 abgedeckt. Die Abdeckung 4 kann aus dem gleichen Material wie die Trägerabdeckung 2 hergestellt und durch ein Klebverfahren aufgebracht sein.

Zur Durchführung beispielsweise einer Glucosemessung wird der Träger 1 mit den elektrischen Anschlüssen 9, 10 in einen Steckverbinder oder eine andere Kontaktvorrichtung eines elektrischen Meßgerätes eingeschoben. Bei einer amperometrischen Messung wird eine kleine elektrische Spannung (z. B. 600 mV) zwischen die elektrischen Anschlüsse 9 und 10 gelegt und der elektrische Strom gemessen. Vor der Messung wird eine Kalibrierflüssigkeit mit bekannter Glucosekonzentration durch den Durchbruch 14 in der Abdeckung 4 dem Kanal 12 zugeführt. Aufgrund der Kapillarwirkung des Filterpapiers verteilt sich die Kalibrierlösung gleichmäßig im Kanal 12. Auf diese Weise erreicht die Kalibrierflüssigkeit die Sensormembran 15. Mit Hilfe des elektrischen Meßgerätes kann nun der elektrische Strom gemessen werden, der ein Maß für die Glucosekonzentration in der Kalibrierflüssigkeit ist.

Nach erfolgter Sensorkalibrierung wird der Träger 1 mit dem Meßmedium in Kontakt gebracht. Dies kann dadurch erfolgen, daß der Träger 1 mit seinem unteren Ende so weit in das Meßmedium eingetaucht wird, daß der Durchbruch 13 in der Abdeckung 4 mit dem Meßmedium bedeckt ist. Durch einen Stoffaustausch mittels Diffusion zwischen dem Meßmedium und dem Kanal 12 gleicht sich die Glucosekonzentration im Kanal 12 über der Sensormembran 15 der des Meßmediums an. Nach vollständigem Stoffaustausch ist die Glucosekonzentration im Kanal 12 stabil. Der zwischen den elektrischen Anschlüssen 9 und 10 gemessene Strom ist somit ein Maß für die Glucosekonzentration im Meßmedium.

Bei dem zweiten Ausführungsbeispiel nach Fig. 2 wird ein potentiometrischer Chemosensor verwendet, der nach dem Prinzip der Nullpunkt-potentiometrie arbeitet. Auf einen Träger 1 aus Polycarbonat sind Rückseitenkontakte 16, 18 von ionenselektiven Elektroden (ISE), der Kontakt 17 einer Pseudoreferenzelektrode, Leiterbahnen 19, 20, 21 sowie elektrische Anschlüsse 22, 23, 24 beispielsweise durch ein Siebdruckverfahren aufgebracht. Die genannten Kontakte und Leiterbahnen bestehen z. B. aus einem Silberfilm mit einer Dicke von 1 µm.

Eine Trägerabdeckung 2' aus Polycarbonat ist auf den Träger 1' aufgeklebt. Die Trägerabdeckung 2' besitzt drei Durchbrüche 25, 26 und 27. In den Durchbrüchen 25 und 27 wird durch Einpipettieren einer Membranlösung jeweils eine ionenselektive Membran 15' des gleichen Typs hergestellt. Der Durchbruch 26 bleibt offen. Ein Kanalträger 3', der wie beim ersten Ausführungsbeispiel hergestellt ist, wird auf die Trägerabdeckung 2' aufgeklebt. Entsprechend dem ersten Ausführungsbeispiel erfolgt der Abschluß des Kanals 12 durch eine Abdeckung 4', die auf den Kanalträger 3' aufgeklebt ist.

Nach der Herstellung dieser Sensorkonfiguration aus den Schichten 1' bis 4' wird eine Kalibrierlösung in den Kanal 12 eingebracht. Dies geschieht beispielsweise durch Einpipettieren der Lösung durch den Durchbruch 13'. Hierfür kann

sich zusätzlich in der Deckschicht 4' ein Entlüftungsloch befinden (in der Figur nicht dargestellt). Es ist ebenso möglich, den Kanal 12 nach dem Verfahren der Vakuumbefüllung zu füllen. Hierfür wird die Sensorkonfiguration nach Fig. 2b mit dem unteren (in der Figur vorderen) Ende so in ein Gefäß mit Kalibrierlösung gestellt, daß der Durchbruch 13' vollständig von der Kalibrierlösung bedeckt ist. Wird anschließend in der Umgebung ein Vakuum erzeugt, so entweicht die Luft aus dem Kanal 12 und die Kalibrierflüssigkeit füllt diesen vollständig aus.

Nach der Kanalbefüllung kann der Durchbruch 13' in der Deckschicht 4' z. B. mit einer Klebefolie verschlossen werden, die vor Gebrauch leicht abgezogen werden kann (in Fig. 2b nicht dargestellt).

Vor der Messung wird der Träger 1' mit seinen elektrischen Anschlüssen 22, 23 und 24 in eine Steckvorrichtung eines elektrischen Meßgerätes eingeschoben.

Da die Membranen 15' der ionenselektiven Elektroden mit den Rückseitenkontakten 16, 18 und dem Kontakt 17 der Pseudoreferenzelektrode sowie mit dem Kalibriermedium im Kanal 12 in Kontakt sind, kann zwischen den elektrischen Anschlüssen 23 und 24 gegen die Pseudoreferenzelektrode mit dem elektrischen Anschluß 22 eine elektrische Spannung gemessen werden. Aufgrund der homogenen Verteilung des Kalibriermediums im Kanal 12 beträgt diese elektrische Spannung bei gleichartigen ionenselektiven Membranen 15' zunächst null Volt. Ist aufgrund von Fertigungstoleranzen der ionenselektiven Elektroden die Spannung nicht gleich null, so kann bei Auswertung der elektrischen Meßsignale der gemessene Spannungswert zu Null gesetzt werden. Damit ist die Kalibrierung des Sensors abgeschlossen.

Zur Messung in einem Meßmedium wird die nicht dargestellte Klebefolie vom Durchbruch 13' auf der Abdeckung 4' abgezogen. Anschließend wird die Sensorkonfiguration dadurch mit dem Meßmedium in Kontakt gebracht, daß der Durchbruch 13' in das Meßmedium eingetaucht wird. Durch Stoffaustausch zwischen dem Meßmedium und dem Kanal 12 gleicht sich die Analytkonzentration im Bereich oberhalb des Durchbruchs 25 der Konzentration des Meßmediums an. Da die Haltematrix (Filterpapier) im Kanal 12 bereits vollständig mit Kalibrierlösung gefüllt war, bleibt die Ionenkonzentration im Bereich des Durchbruchs 27 hingegen über längere Zeit stabil.

Aufgrund der unterschiedlichen Ionenkonzentrationen im Bereich der Durchbrüche 25 und 27 ergeben sich an den ionenselektiven Elektroden mit den Rückseitenkontakten 16, 18 bzw. den elektrischen Anschlüssen 24, 23 unterschiedliche Potentiale, die jeweils gegenüber der Pseudoreferenzelektrode 17 bzw. dem Anschluß 22 gemessen werden.

Zusätzlich ist es möglich, oberhalb des Durchbruchs 13' auf der Abdeckung 4' eine Schicht aus Filterpapier oder anderem Material aufzubringen, welche das Meßmedium aufnimmt (in Fig. 2 nicht dargestellt).

Ein drittes Ausführungsbeispiel ist in Fig. 3 wiedergegeben. Hierin entspricht die Anordnung aus Träger 1', Trägerabdeckung 2' und Kanalträger 3' derjenigen in Fig. 2. Zusätzlich ist bei diesem Ausführungsbeispiel ein Kapillarkanalträger 28 vorgesehen, der auf den Kanalträger 3' aufgeklebt ist. Ein in dem Kapillarkanalträger 28 vorhandener Kapillarkanal 30 wird oben durch die Abdeckung 4" geschlossen. Der Kapillarkanal 30 kann am unteren (in Fig. 3 vorderen) Ende der Sensorkonfiguration mit dem Meßmedium in Kontakt gebracht werden, welches aufgrund der Kapillarkräfte in den Kanal 30 hineingezogen wird. Eine Entlüftung des Kanals 30 erfolgt über den Durchbruch 19 in der Abdeckung 4".

Eine derartige Sensorausbildung mit Kapillarkanal ist be-

sonders dann vorteilhaft, wenn nur sehr geringe Mengen des Meßmediums für die Messung zur Verfügung stehen.

Beim vierten Ausführungsbeispiel gemäß Fig. 4 tritt der Kapillarkanal 30' zur Aufnahme des Meßmediums nicht an der Stirnseite der Sensoranordnung aus. Das Meßmedium wird hier über einen Durchbruch 33 in der Abdeckung 4" aufgegeben. Ein Durchbruch 29 in der Abdeckung 4" dient zur Entlüftung des Kapillarkanals 30'.

Das in Fig. 5 gezeigte fünfte Ausführungsbeispiel basiert auf der Sensorkonfiguration nach Fig. 1. Für die Realisierung eines amperometrischen Sensors zur Messung von Konzentrationen des gelösten Sauerstoffs in wäßrigen Medien ist zwischen der Trägerabdeckung 2 und dem Kanalträger 3 eine zusätzliche Membran 32 als gaspermeable Schicht eingebracht. In den Durchbruch 11 der Trägerabdeckung 2 ist ein KCl-Gel 15 als Elektrolytschicht eingebracht. Auf diese Weise wird eine Sensorkonfiguration erhalten, die analog zum Clark-Prinzip aufgebaut ist.

Auch das in Fig. 6 gezeigte sechste Ausführungsbeispiel basiert auf der Konfiguration nach Fig. 1. Abweichend von dieser besteht hier der Kanalträger 3" aus einer Polyesterfolie, aus der der Kanalbereich 12' ausgestanzt ist. Der Kanal 12' wird durch eine Dialysemembran 32' abgedeckt. Den oberen Abschluß bildet wieder die Abdeckung 4. Das Einbringen der Kalibrierlösung in den Kanal 12' erfolgt hier nach dem Prinzip der Vakuumbefüllung.

Das Ausführungsbeispiel nach Fig. 7 zeigt eine Sensorkonfiguration mit einer ionenselektiven Elektrode sowie einer konventionellen Referenzelektrode. Auf einen Träger 1' sind der Rückseitenkontakt 16 einer ionenselektiven Elektrode, eine Leiterbahn 21' sowie ein elektrischer Anschluß 24' aufgebracht. Rückseitenkontakt 16, Leiterbahn 21' sowie elektrischer Anschluß 24' bestehen z. B. aus einem Silberfilm. Zusätzlich wird auf den Träger 1' ein Silberkontakt 37 mit einer Leiterbahn 20' sowie einem elektrischen Anschluß 22' aufgebracht. Der Silberkontakt 37 sowie Teile der Leiterbahn 20' bestehen aus Silber, das an der Oberfläche chloridiert ist. Dieser AgCl-Kontakt bildet die Ableitung für eine konventionelle Referenzelektrode. Der Träger 1' wird durch eine Trägerabdeckung 2" mit Hilfe eines Klebverfahrens abgedeckt. Die Trägerabdeckung 2" besitzt 2 Durchbrüche 25, 27. In den Durchbruch 25 wird ein ionenselektives Membranmaterial 15' eingebracht. Wie im Beispiel nach Fig. 2 wird die Anordnung durch einen Kanalträger 3' sowie eine Abdeckung 4' ergänzt. Der Kanal 12 im Kanalträger 3' wird z. B. mit Hilfe des Vakuumbefüllungsverfahrens mit einer Kalibrierflüssigkeit durch den Durchbruch 13' hindurch befüllt. Besitzt die Kalibrierflüssigkeit eine definierte Chloridionenkonzentration, so stellt sich an der Phasengrenze zwischen dem chloridierten Silberkontakt 37 und der Kalibrierflüssigkeit eine definierte Potentialdifferenz ein. Auf diese Weise wirkt der Silberkontakt 37 als konventionelle Referenzelektrode. Wird über den Durchbruch 13' ein Meßmedium dem Kanal 12 zugeführt, so kommt es zum Austausch des Kalibriermediums durch das Meßmedium. Dies führt zu einer Veränderung des elektrischen Potentials zwischen dem Rückseitenkontakt 16 der ionenselektiven Elektrode und der Flüssigkeit im Kanal 12 oberhalb der Membran 15'. Da das Meßmedium über längere Zeit hinweg nicht den Bereich des chloridierten Silberkontaktes 37 erreichen kann, bleibt das elektrische Potential an der konventionellen Referenzelektrode konstant.

In dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 8 ist die Sensorkonfiguration gemäß Fig. 7 gezeigt, bei der der Durchbruch 13' mit Hilfe einer Verschlussfolie 36 abgeschlossen ist. Die Verschlussfolie 36 verschließt die Sensoranordnung nach Befüllung mit einem Kalibriermedium. Sie kann vor der Messung in einem Meßmedium abgezogen werden.

Auch Fig. 9 zeigt ein Ausführungsbeispiel in Anlehnung an Fig. 7, wobei hier der Kanalträger 3' modifiziert ist. Der Kanalträger 3' kann z. B. aus einer Papiermatrix bestehen, die mit Ausnahme des Kanalbereichs 12 mit Hilfe einer Kunststoffpaste versiegelt wurde. Somit hat nur im Bereich des Kanals 12 der Kanalträger 3' seine Papiereigenschaften behalten. Zusätzlich wurde durch Ausstanzen im Bereich des Kanals 12 ein Durchbruch 34 erzeugt. In diesem Ausführungsbeispiel wird der gesamte Kanal 12 einschließlich des Durchbruchbereichs 34 mit einer Kalibrierflüssigkeit befüllt. Bei einem späteren Kontakt des Sensors mit dem Meßmedium erfolgt der Stoffaustausch im Bereich des Durchbruchs 34 besonders schnell. Auch hier kann der Durchbruch 13' in der Abdeckung 4' mit Hilfe einer Verschlussfolie verschlossen werden, wie in Fig. 8 dargestellt ist.

Eine weitere Kanalträgermodifikation ist im Ausführungsbeispiel nach Fig. 10 gezeigt. Ein aus einer Papiermatrix bestehender Kanalträger 3' ist mit 2 Durchbrüchen 12, 12' versehen und mit Ausnahme eines Bereichs 35 zwischen den Durchbrüchen 12, 12' mit Hilfe eines Kunststoffmaterials versiegelt. Auf diese Weise hat der Kanalträger 3' nur im Bereich 35 seine Papiereigenschaften behalten. Die Befüllung des Kanals mit einer Kalibrierflüssigkeit erfolgt wie in den vorangegangenen Ausführungsbeispielen dargestellt.

In dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 11 ist die Sensorkonfiguration nach Fig. 7 verdoppelt. Diese Sensorkonfiguration besitzt 2 gleichartige ionenselektive Membranmaterialien 15' und 15''. In die Kanäle 12, 12' werden Kalibrierlösungen mit unterschiedlichen Analytkonzentrationen eingebracht. Auf diese Weise kann mit dieser verdoppelten Sensorkonfiguration auch nur ein Parameter gemessen werden, allerdings basiert in diesem Beispiel die Messung auf einer Zweipunktkalibrierung, die sich auf die beiden Analytkonzentrationen der Kalibrierflüssigkeit in den Kanälen 12, 12' bezieht.

Bei einem weiteren Ausführungsbeispiel (ohne Abbildung) können anstelle der Membranmaterialien 15, 15', 15'' in die Durchbrüche 25, 25' auch Sensorelemente vom Typ der Doppelmatrixmembransensoren eingesetzt werden. Solche Sensoren sind aus dem Patent DE 41 37 261 bekannt.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zum Messen veränderlicher Größen in einem Meßmedium mit Hilfe von chemischen oder biochemischen Sensoren, wobei mindestens ein Sensor mit einem Kalibriermedium in Kontakt gebracht wird und die zur Kalibrierung erforderlichen Werte gemessen werden und anschließend der mindestens eine Sensor durch Austausch des Kalibriermediums durch ein Meßmedium mit diesem in Kontakt gebracht und der Wert der veränderlichen Größe gemessen wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kalibriermedium über einen Kanal mit geringem Querschnitt mit dem Sensor in Kontakt gebracht wird und der Austausch des Kalibriermediums durch das Meßmedium mittels Diffusion erfolgt, und daß das Meßmedium über eine Schicht oder eine Membran mit für den Analyten durchlässigen mikroskopischen Öffnungen oder über einen makroskopisch geöffneten Bereich des Kanals mit dem Sensor in Kontakt gebracht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine amperometrische Messung durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine potentiometrische Messung durchgeführt

wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die dem Sensor abgewandte Seite der Membran oder der makroskopisch geöffneten Bereich in das Meßmedium getaucht wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Meßmedium über einen Kapillarkanal zu der dem Sensor abgewandten Seite der Membran oder dem makroskopisch geöffneten Bereich geführt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die veränderliche Größe aus der Differenz der durch das Kalibriermedium und der durch das Meßmedium erhaltenen Sensorsignale bestimmt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensorsignale zeitlich aufeinanderfolgend durch einen zuerst mit dem Kalibriermedium und anschließend mit dem Meßmedium in Kontakt gebrachten Sensor erhalten werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensorsignale gleichzeitig von zwei Sensoren, von denen der eine mit dem Kalibriermedium und der andere mit dem Meßmedium in Kontakt gebracht sind, erhalten werden.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zwei unterschiedliche Kalibrierlösungen mit jeweils einem eigenen Sensor in Kontakt gebracht werden.

10. Vorrichtung zum Durchführen des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer schichtförmigen Anordnung mit folgenden Schichten besteht:

- a) einer Trägerschicht (1), auf deren Oberfläche sich die Elektroden (5, 6) mindestens eines Sensors, elektrische Anschlüsse (9, 10) für die Verbindung der Elektroden (5, 6) nach außen und die Elektroden (5, 6) mit den Anschlüssen (9, 10) verbindende Leiterbahnen (7, 8) befinden,
- b) einer Trägerabdeckung (2) mit mindestens einem die Elektroden (5, 6) freigebenden Durchbruch (11), der ein Sensormembranmaterial (15) aufnimmt,
- c) einem Kanalträger (3), welcher mindestens einen Kanal (12) zur Verteilung und gleichzeitigen getrennten oder aufeinanderfolgenden Aufnahme des Kalibriermediums und des Meßmediums bildet, und
- d) einer Kanalabdeckung (4) mit mindestens einem Durchbruch (13, 14) für die Zuführung des Kalibriermediums und des Meßmediums zu dem Kanal (12).

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Kanalabdeckung (4) zwei Durchbrüche (13, 14) enthält, von denen jeweils der eine zur Zuführung eines Mediums zum Kanal (12) und der andere zur gleichzeitigen Entlüftung des Kanals (12) dienen.

12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Kanal (12) eine Haltematrix für das jeweils aufgenommene Medium enthält.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Haltematrix aus einem Mikrofasergeflecht, Papier, Gel, textilem Geflecht, Gewebe, Gewirk oder Schaum besteht.

14. Vorrichtung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Haltematrix zumindest über einem der Durchbrüche (25, 27) in der Trägerabdeckung (2'') entfernt ist.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Elektroden auf der Trägerschicht (1') eine ionenselektive Elektrode (16, 18) und mindestens eine der Elektroden auf der Trägerschicht (1') eine Referenzelektrode (17, 37) ist. 5

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichten (1, 2, 3, 4) miteinander verklebt sind.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 16, 10 dadurch gekennzeichnet, daß die Schichten (1, 2, 3, 4) aus Kunststoff, Glas oder Keramik bestehen.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem Kanalträger (3') und der Kanalabdeckung (4", 4''') ein Kapillarkanalträger (28, 28') zur Bildung eines Kapillarkanals (30, 30') für die Zuführung des Meßmediums zu dem Kanal (12) angeordnet ist. 15

19. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapillarkanal (30) bis zu einer stirnseitigen Außenkante des Kapillarkanalträgers (28) geführt ist. 20

20. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapillarkanal (30') im Innern des Kapillarkanalträgers (28') gebildet und mit mindestens einem Durchbruch (29, 33) in der Kanalabdeckung (4''') verbunden ist. 25

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß zur Messung der Konzentration eines in einer Flüssigkeit gelösten Gases eine gaspermeable Membran (32) zwischen der Trägerabdeckung (2) und dem Kanalträger (3) angeordnet ist. 30

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Kanal (12') keine Trägermatrix für das aufgenommene Medium enthält und zwischen dem Kanalträger (3'') und der Kanalabdeckung (4) eine Dialysemembran (32') angeordnet ist. 35

23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß der mit Kalibriermedium gefüllte Kanal (12) durch eine über dem mindestens einen Durchbruch (13, 14) in der Kanalabdeckung (4) lösbar befestigte Folie (36) nach außen geschlossen ist. 40

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Kanalträger (3'') zwei getrennte Kanäle (12, 12') für die Aufnahme jeweils eines Kalibriermediums besitzt. 45

---

Hierzu 22 Seite(n) Zeichnungen

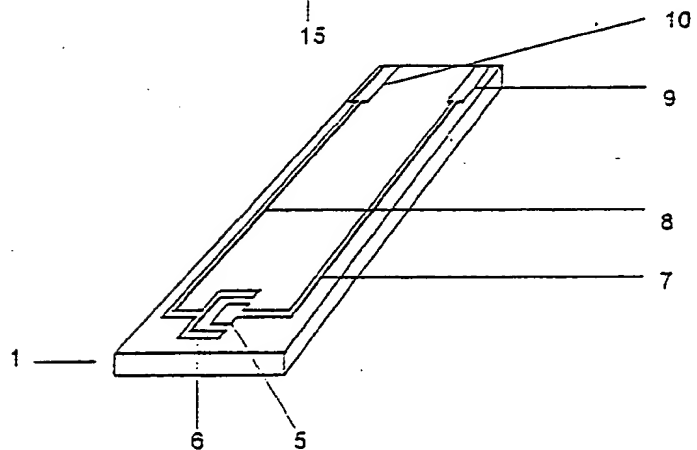
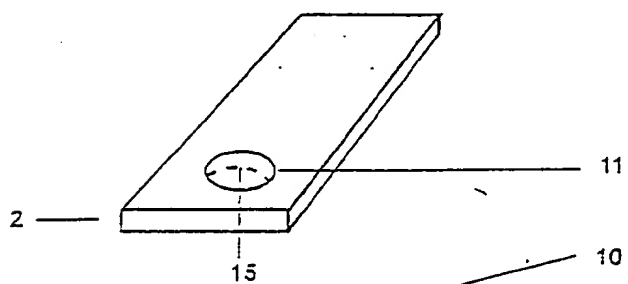
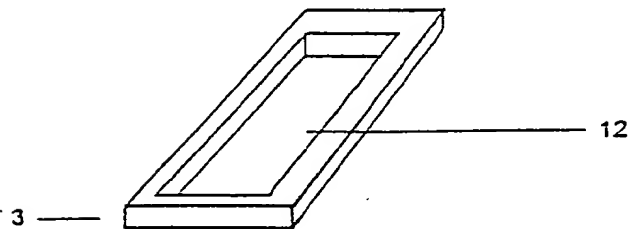
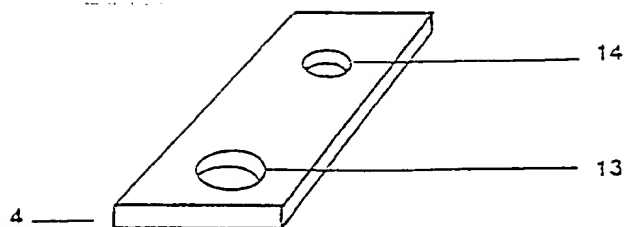
---

50

55

60

65



a)  
Fig. 1

b)

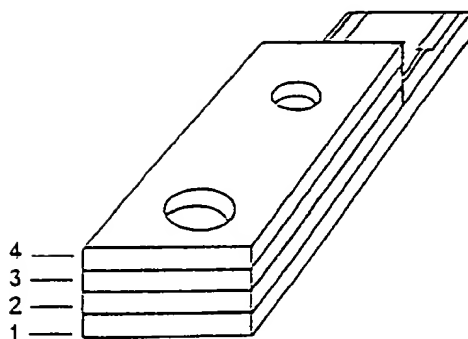
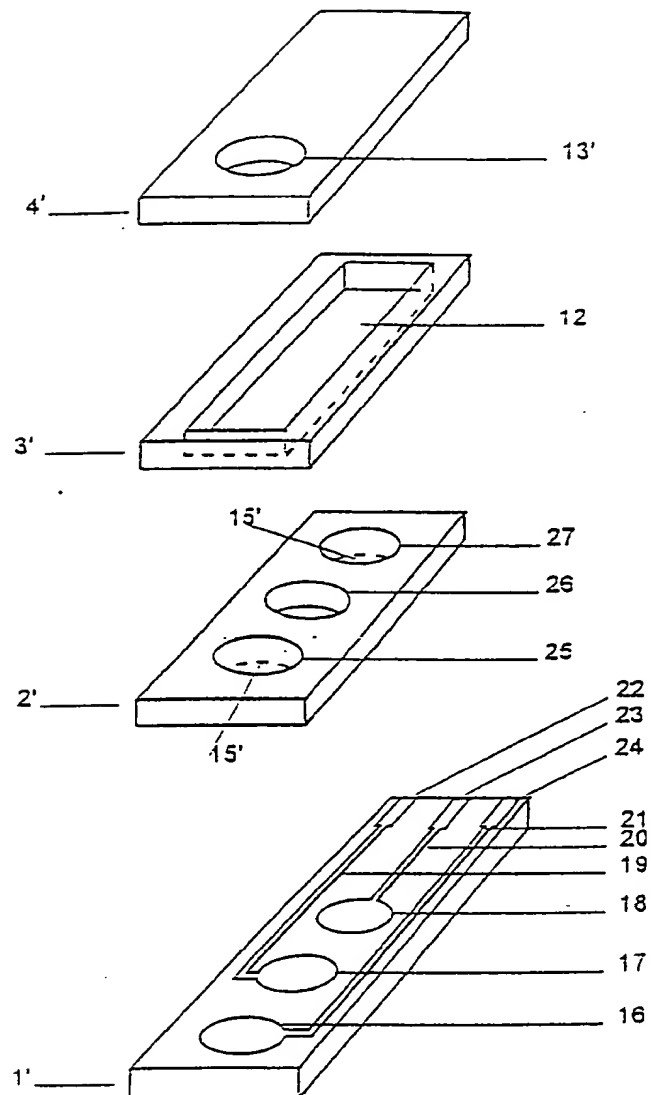


Fig. 1



a)  
Fig. 2



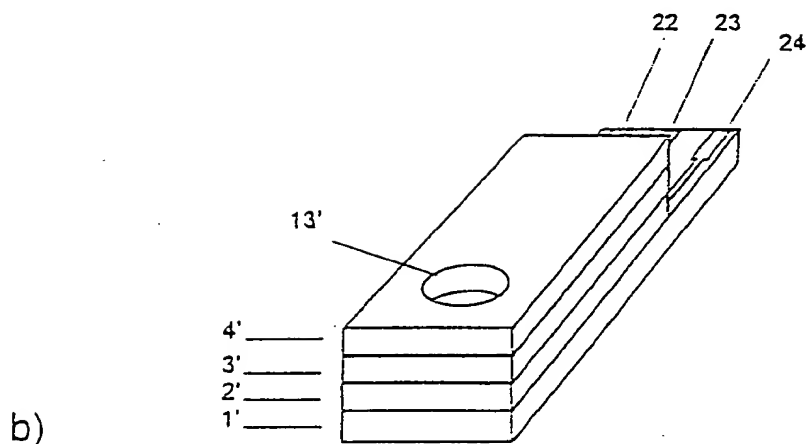
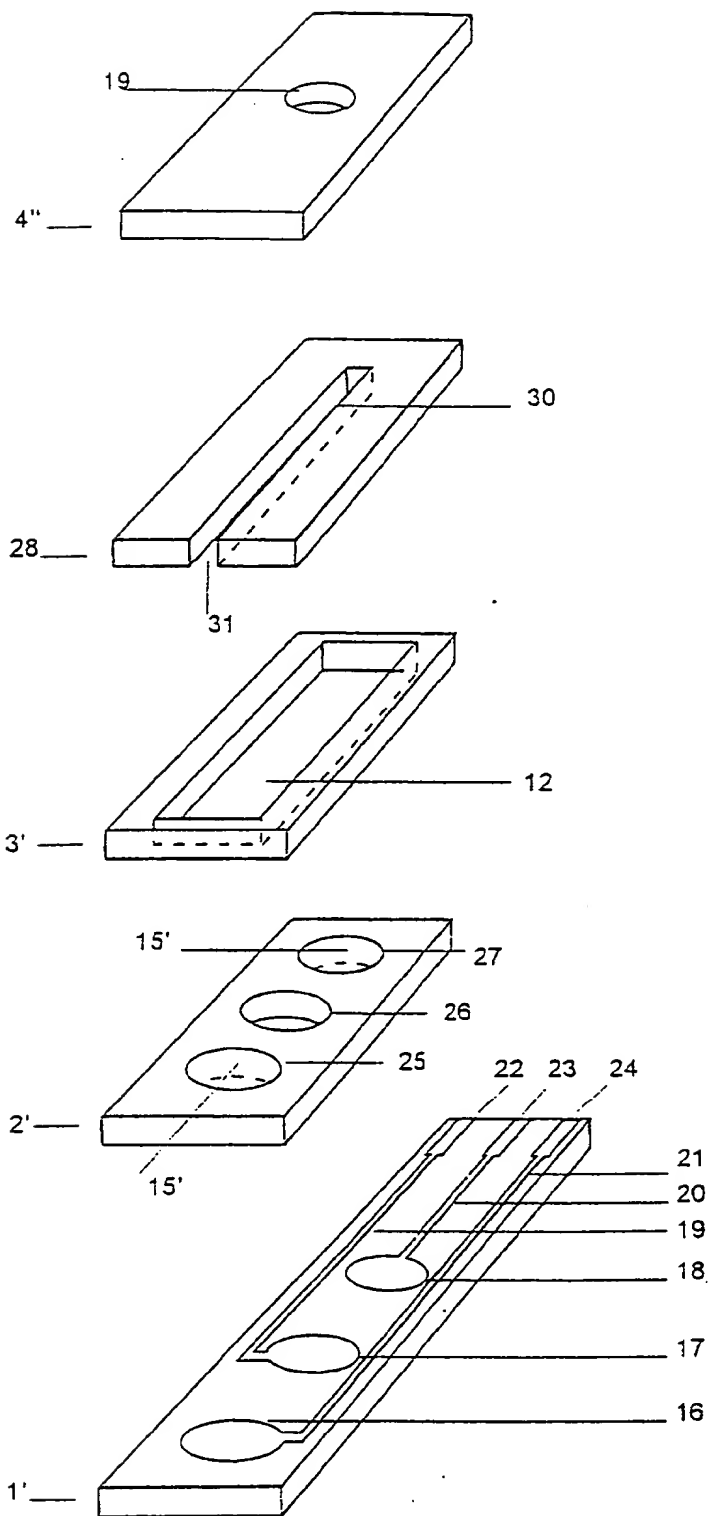


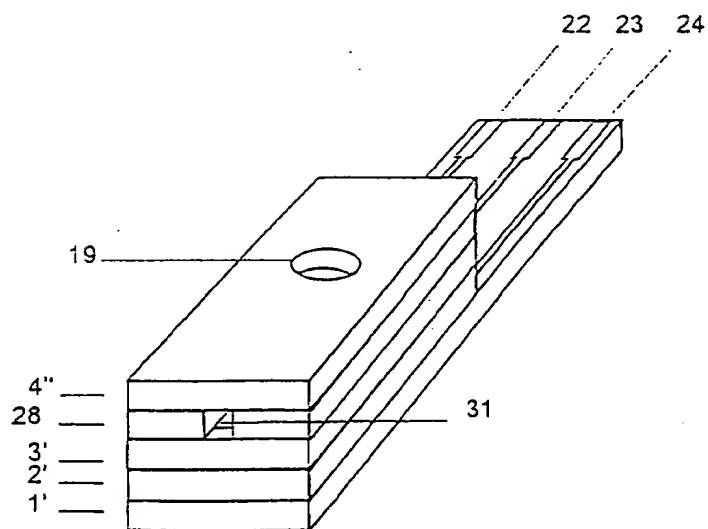
Fig. 2

a)  
Fig. 3

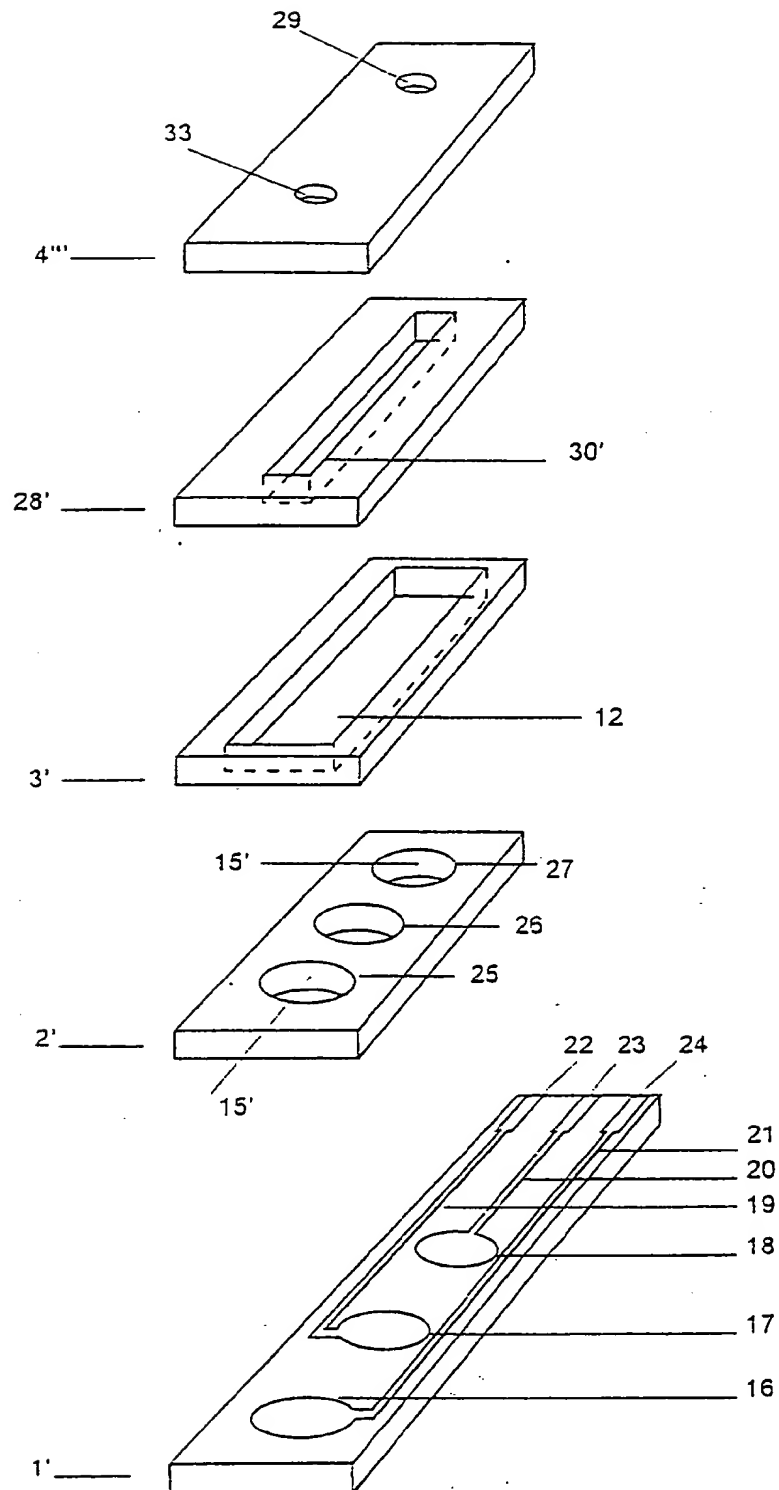


b)

Fig. 3

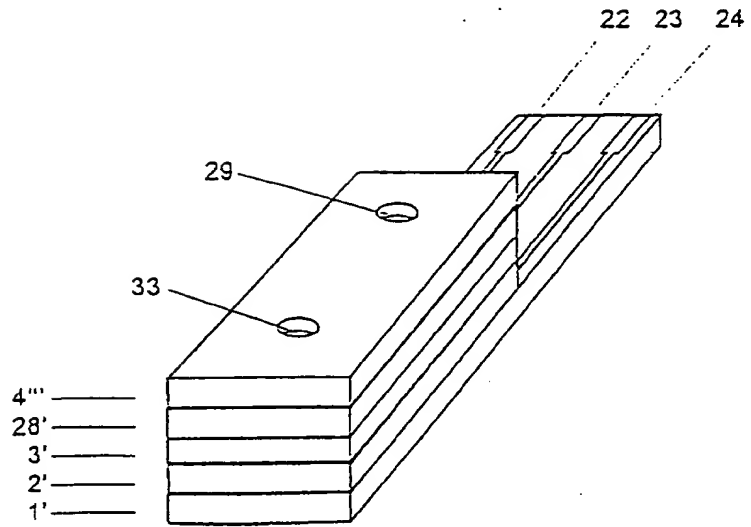


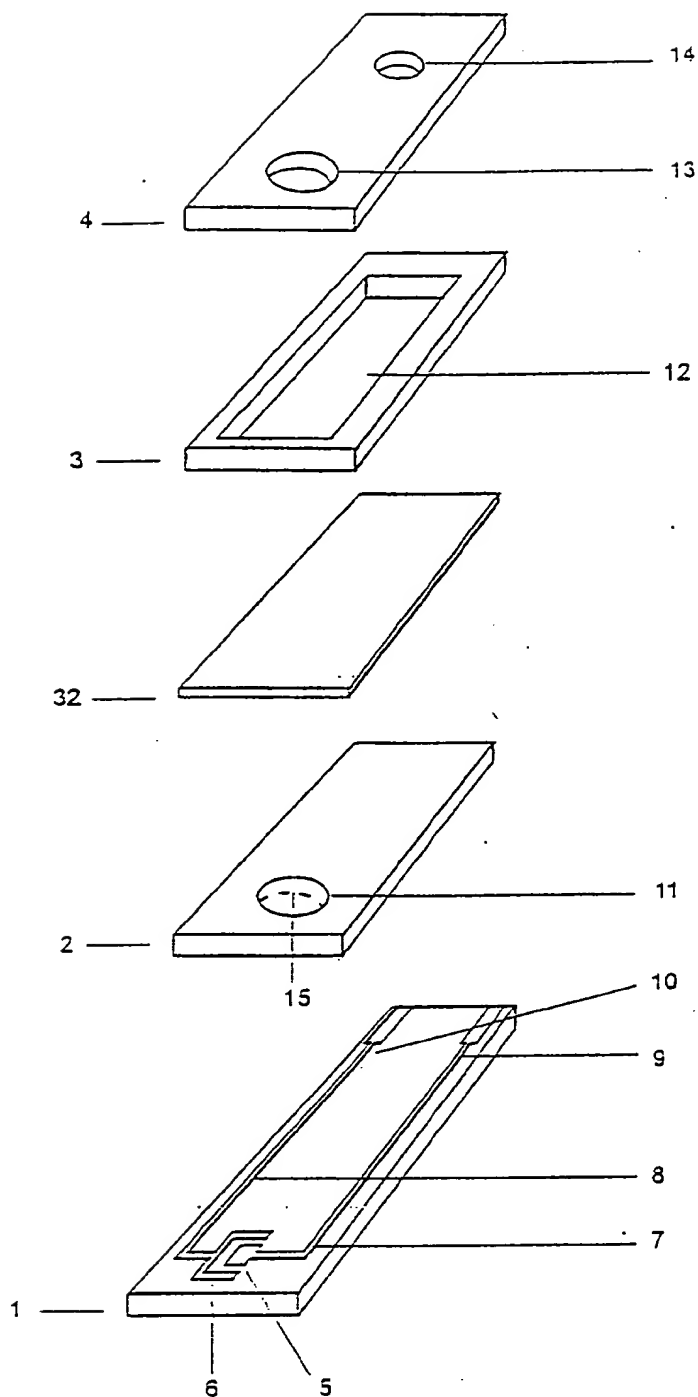
a)  
Fig. 4



b)

Fig. 4





a)  
Fig. 5

b)

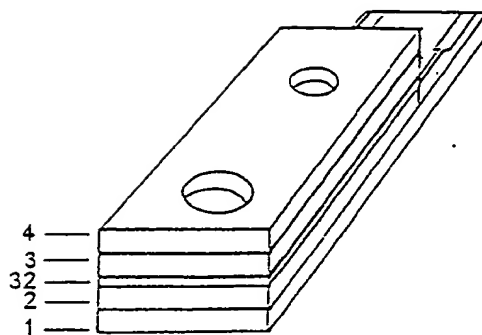
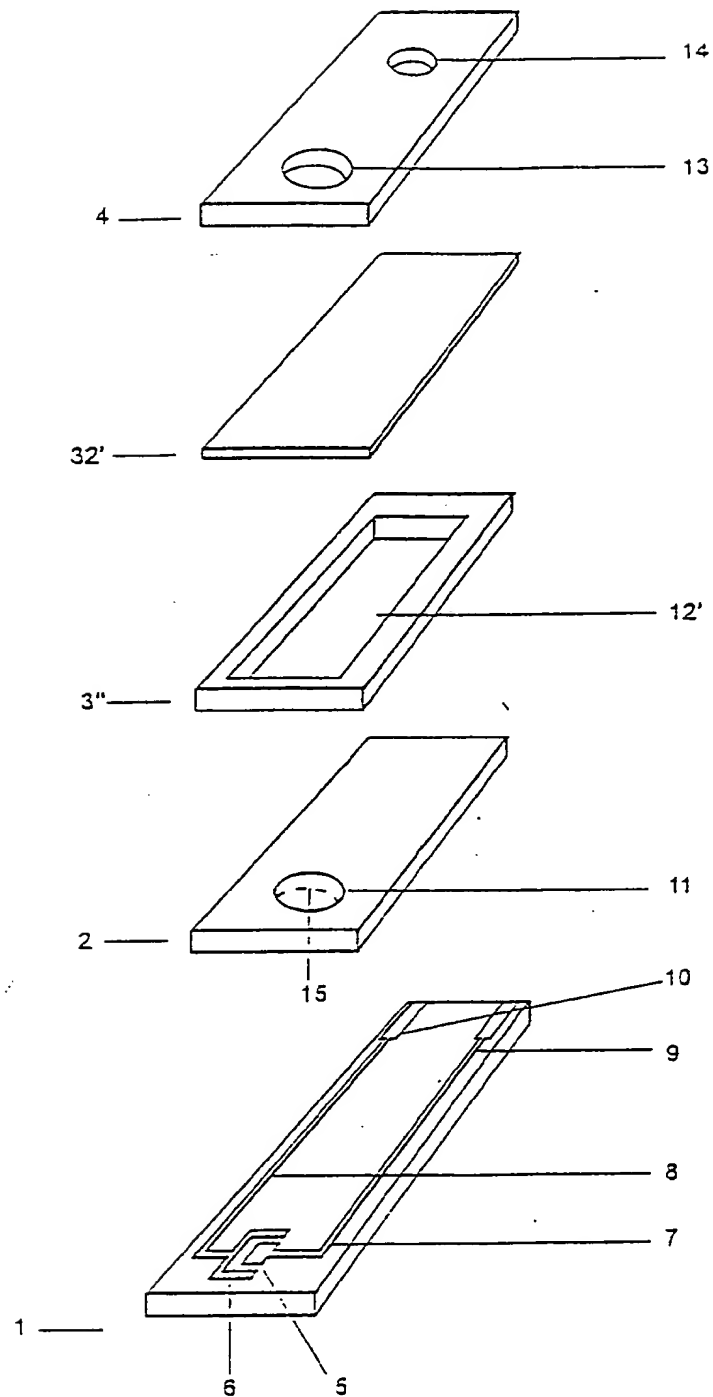


Fig. 5



a)  
Fig. 6



b)

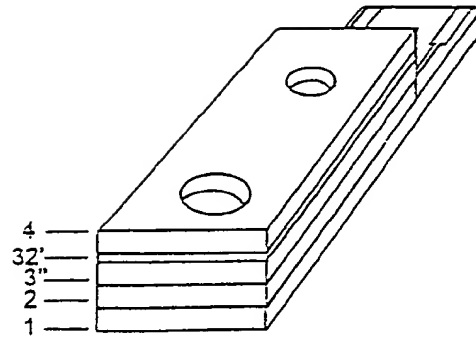
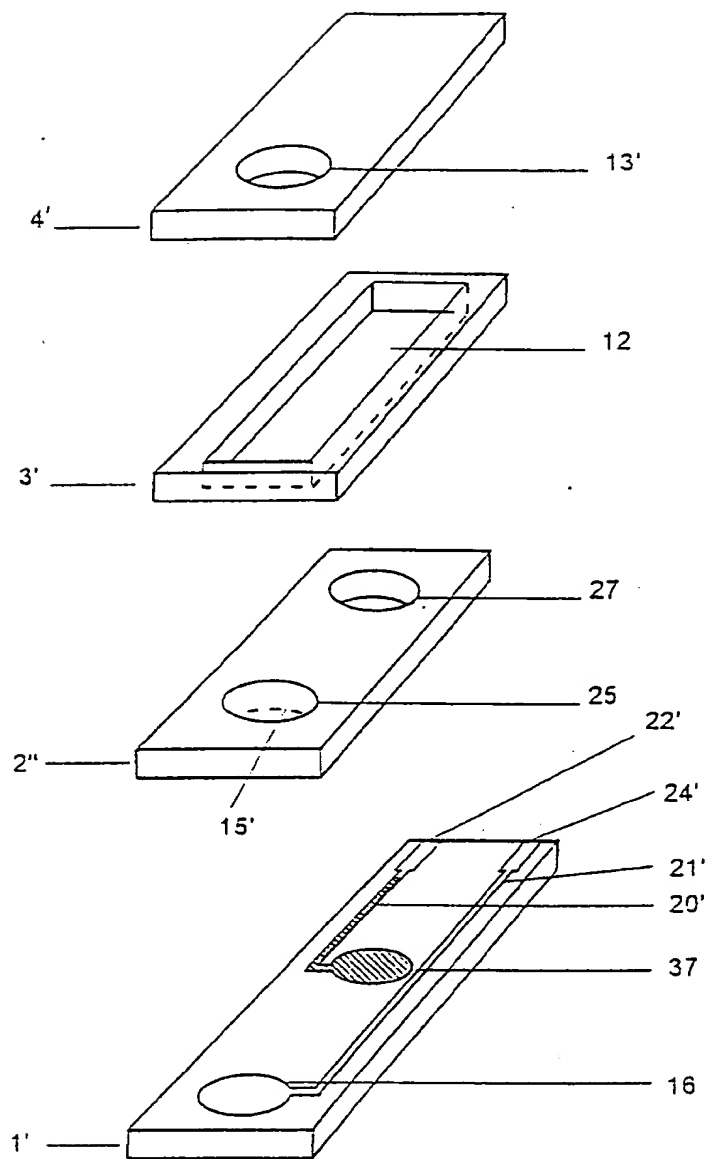


Fig. 6

a)  
Fig. 7



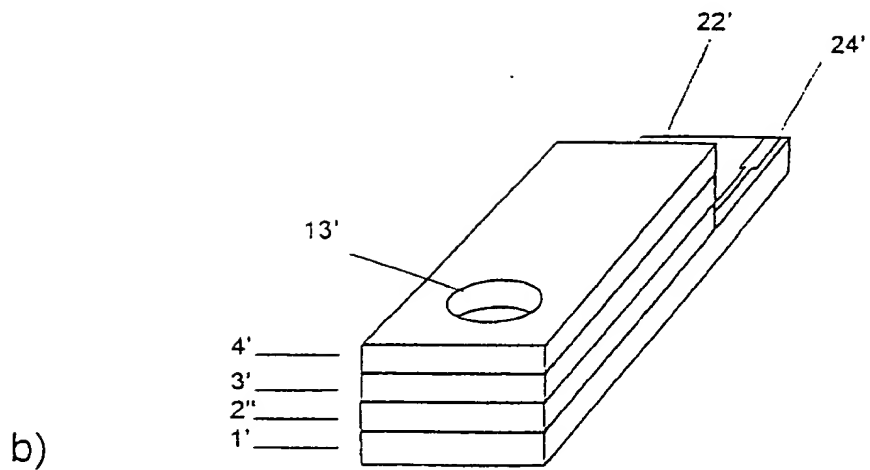
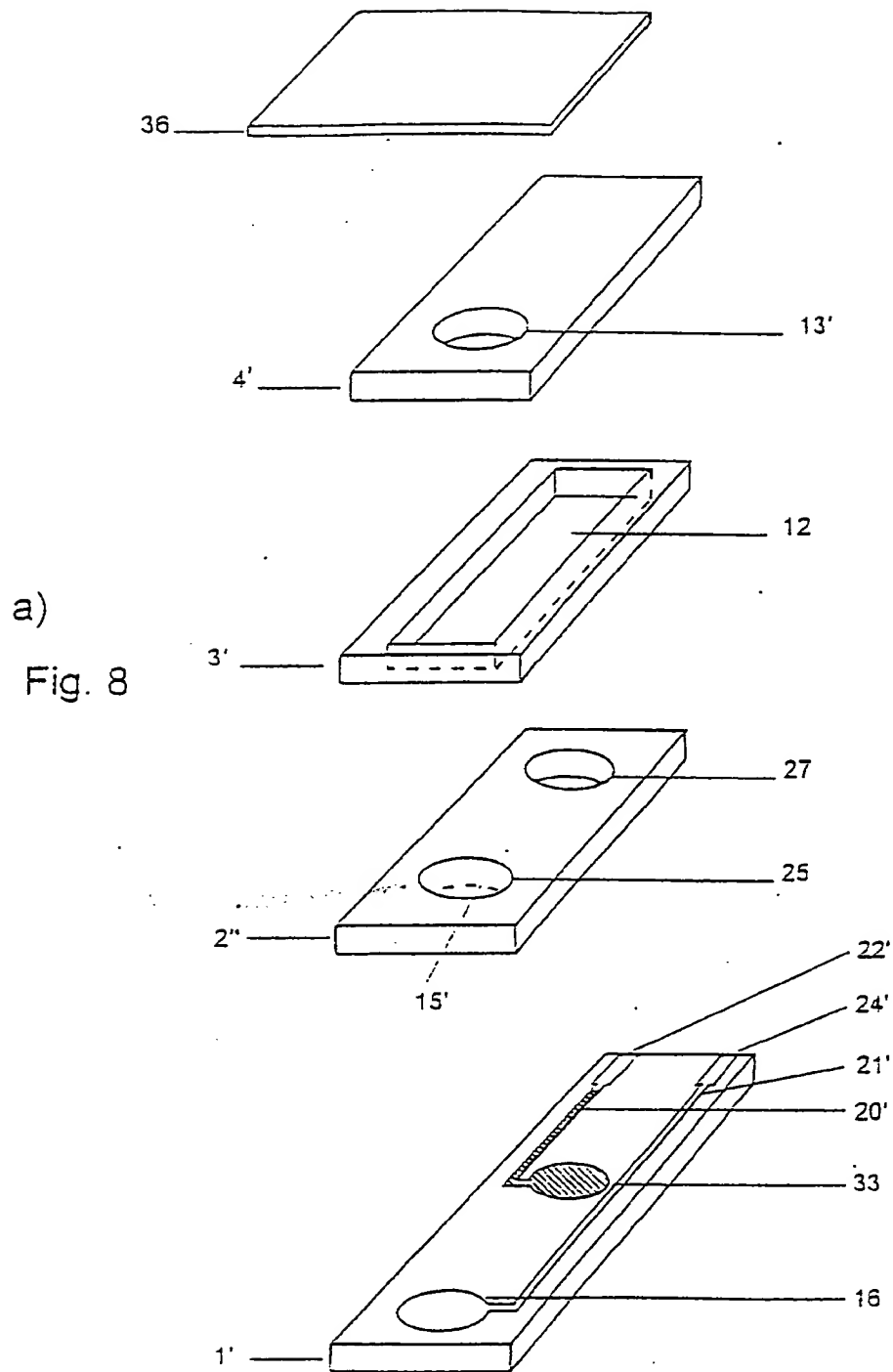


Fig. 7



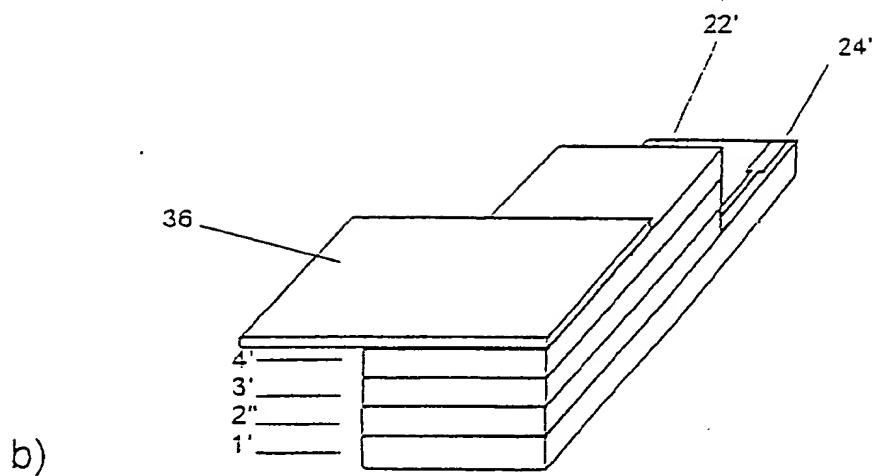
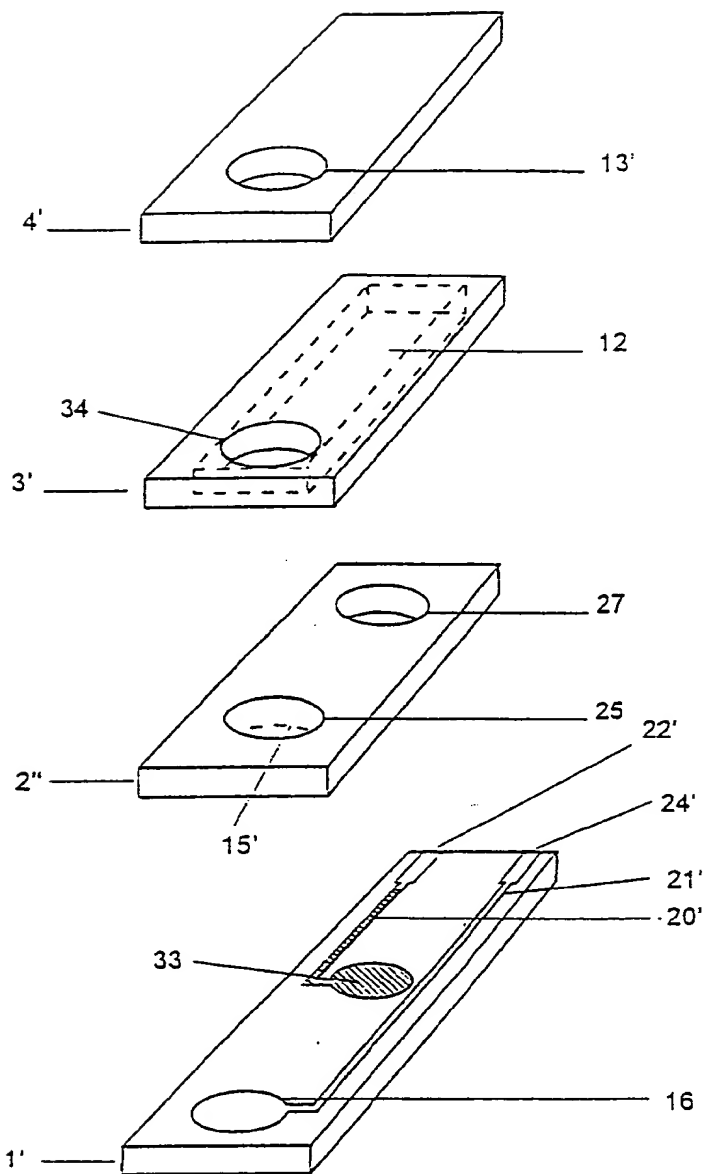


Fig. 8



a)

Fig. 9

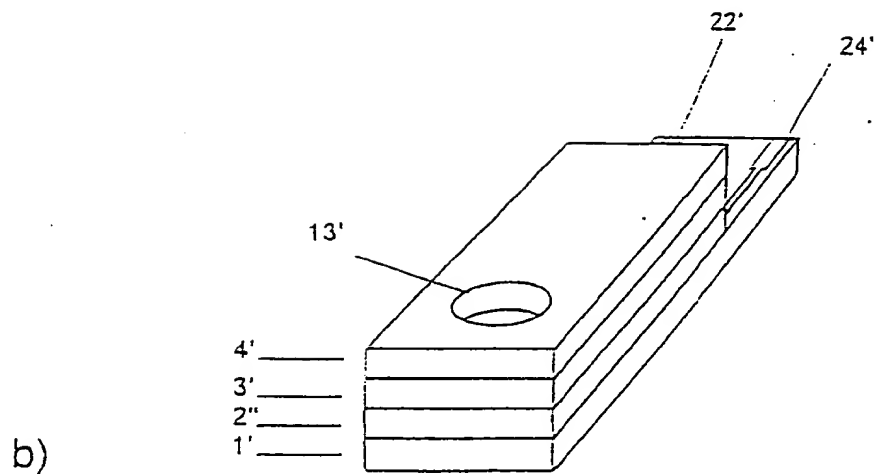
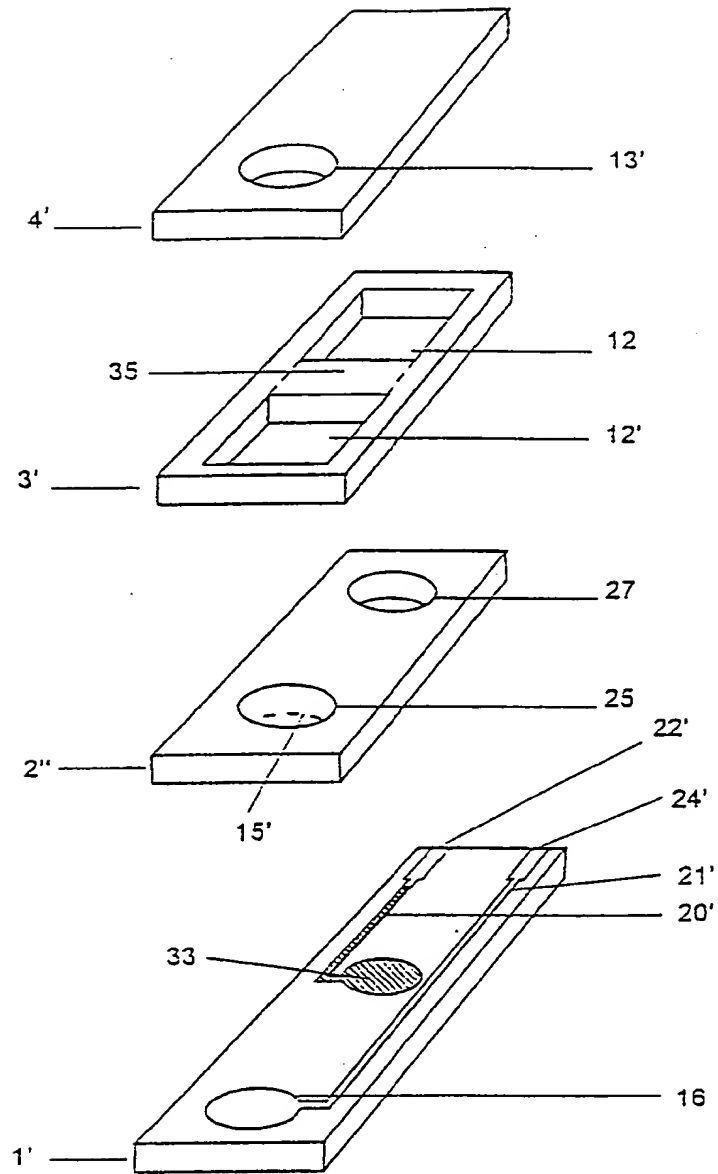


Fig. 9



a)  
Fig. 10



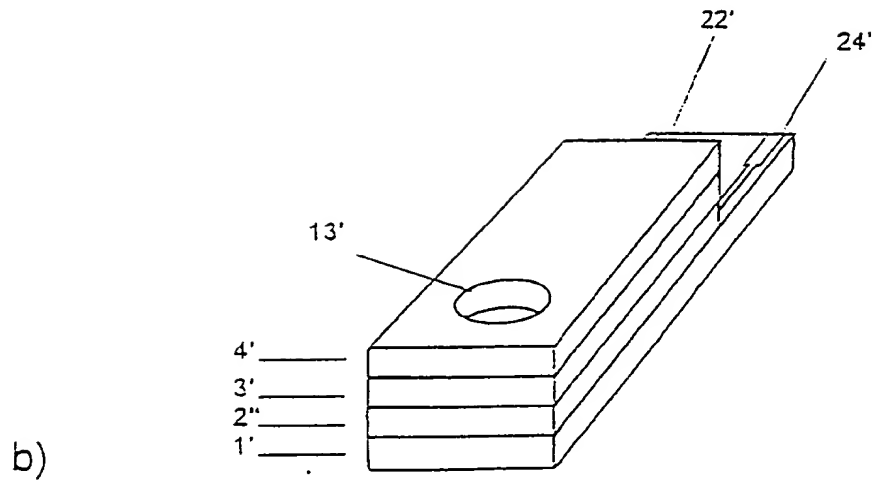
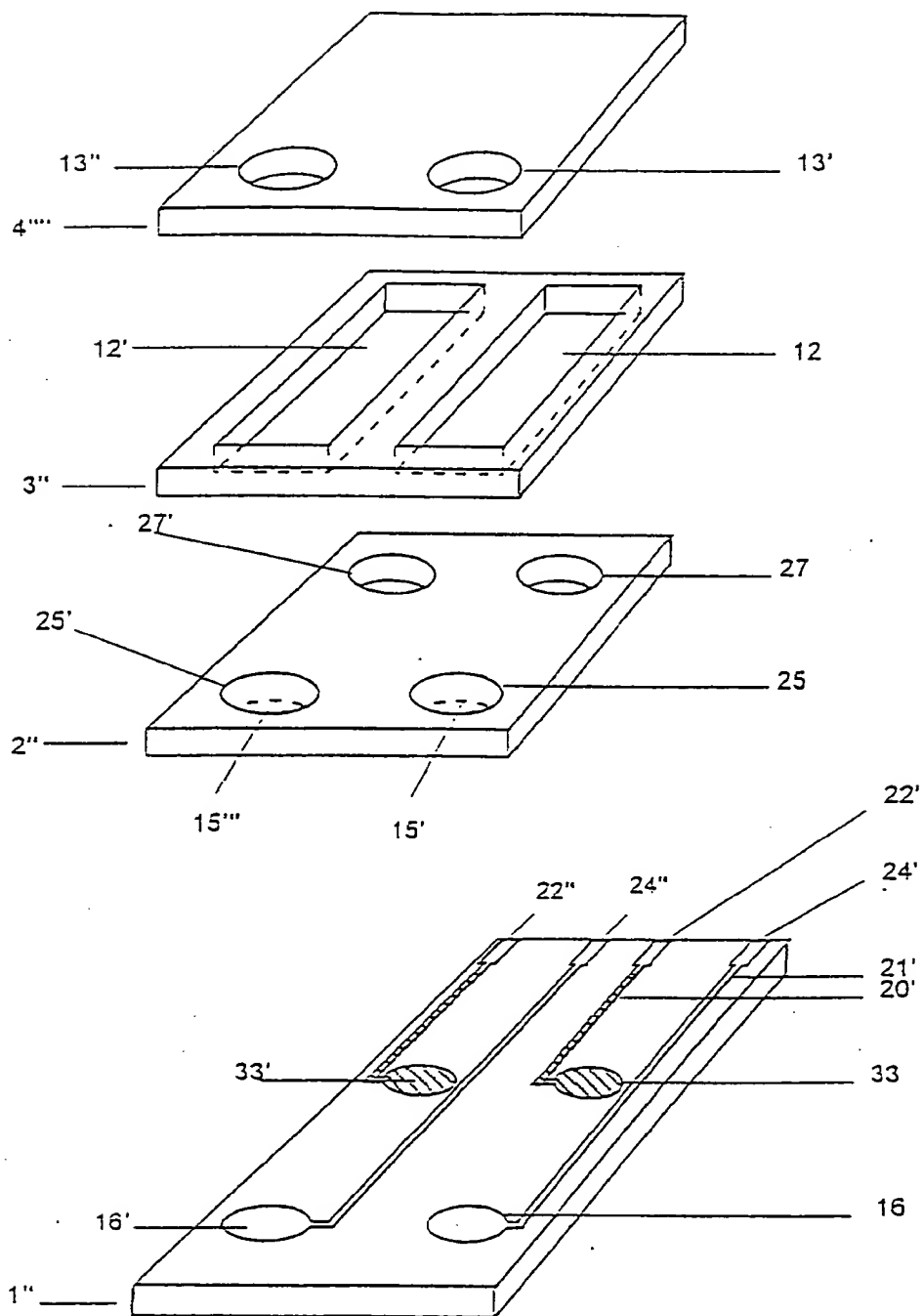


Fig. 10

a)

Fig. 11



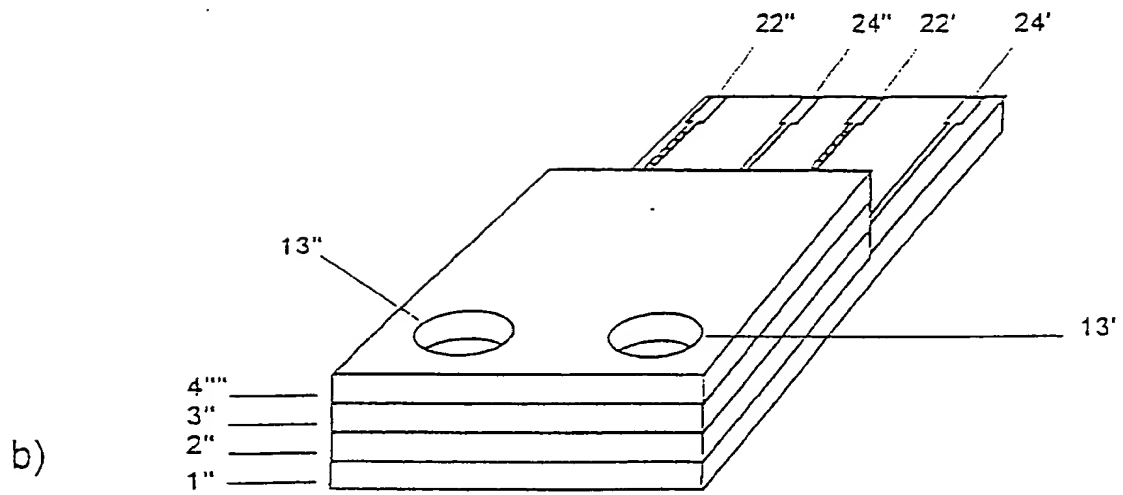


Fig. 11